



LANDSPÍTALI
HÁSKÓLASJÚKRAHÚS

Klínískar leiðbeiningar um notkun bortezómíbs (Velcade®)

Inngangur

Bortezómíb hefur afturkræft virkni próteasóm 26S í frumum. Hemlun próteasóma hefur áhrif á fjölmarga stýriferla í frumum og leiðir að lokum til stýrðs frumudauða. Bortezómíb er því frumuhemjandi lyf og ber að meðhöndla sem slíkt.

Árið 2003 var bortezómíb skráð í Bandaríkjunum og 2005 í Evrópu sem viðurkennd meðferð hjá sjúklingum með mergæxli sem voru með endurkomu sjúkdóms eða höfðu ekki svarað annarri meðferð. Skráning lyfsins byggðist á rannsóknum sem mátu áhrif bortezómíbs á mergæxli á háu stigi sem einlyfjameðferð í 2. stigs rannsóknum (1, 2) og í 3. stigs samanburðarrannsókn við dexametasón (1). Síðan lyfið var fyrst samþykkt hafa fjölmargar stórar slembiraðaðar 3. stigs rannsóknir verið gerðar á bortezómíbi í samsettri lyfjameðferð hjá sjúklingum með mergæxli. Rannsóknunum er yfirleitt skipt eftir því hvort um yngri sjúklinga er að ræða sem ætla má að muni gangast undir háskammtameðferð með eigin stofnfrumuígræðslu (ASCT) að fyrstu meðferð lokinni eða eldri sjúklinga þar sem ASCT er ekki ráðlögð. Jafnframt er rannsóknunum skipt niður eftir því hvort um fyrstu meðferð eða endurkomu sjúkdóms er að ræða. IMF 2005-01 3. stigs rannsókn sýndi marktækt hærri svörunartíðni, ORR (overall response rate) eftir innleiðslumeðferð með bortezómíbi (Velcade) og dexametasóni (VelDex) borið saman við vincristín, adriamýcín og dexametasón (VAD) og kom það einnig fram í hærri mjög góðri hlutasvörun, VGPR (very good partial response) eða betra eftir stofnfrumuígræðslu (57% vs 38%) (3). Byggt á þessum niðurstöðum hefur VelDex verið tekið upp sem fyrsta meðferð yngri sjúklinga í mörgum Evrópulöndum, t.d. í Danmörku, Svíþjóð og Frakklandi.

GIMEMA rannsókn bar saman bortezómíb (Velcade), thalidómíð og dexametasón (VTD) og thalidómíð, dexametasón (TD) og sýna niðurstöður umtalsvert betri svörun í VTD arminum (VGPR, 62 % vs 29%) fyrir háskammtameðferð og einnig eftir háskammtameðferð (VGPR, 76 vs 58 %) (4). Lífun án versunar eftir 2 ár var einnig hærri í VTD arminum (PFS 90% vs 80% -) en endanlegar niðurstöður liggja ekki fyrir hvað heildarlífun (OS) varðar. Á þessum grunni er þessi samsetning ráðlögð víða í Evrópu. Bortezómíb er jafnframt mjög virkt í samsettri lyfjameðferð með cyclófosfamíði og dexametasóni (1, 5-7). Þessi samsetning þolist vel og er gefin sem fyrsta meðferð víða í Evrópu, þar á meðal á flestum stöðum í Noregi og Svíþjóð.

Í Vista rannsóknni var borið saman (VMP) (bortezómíb (Velcade), melphalan, prednisólón) við MP hjá eldri sjúklingum með nýgreint mergæxli og var lífun án fylgikvilla (Event free survival (EFS)) og OS marktækt lengri í VMP arminum (9). Hjá sjúklingum með slæma forspárþætti svo sem litningabreytinguna t(4:14) eru horfur slæmar nema fyrsta meðferð innihaldi bortezómíb sem samkvæmt nokkrum slembiröðuðum rannsóknum yfirvinnur þá áhættu sem fylgir þessari litningabreytingu (13).

Það þarf ekki að minnka skammtinn af bortezómíbi hjá sjúklingum með nýrnabilun og er ráðlagt að gefa VelDex sem fyrstu meðferð hjá þessum sjúklingahópi (14) .

NICE mælir með bortezómíbi í samsettri lyfjameðferð með alkýlerandi lyfi og sterum sem fyrstu meðferð hjá þeim sem ekki þola thalidómíð.

Ábendingar

Sjúklingar yngri en 70 ára með nýgreint mergæxli og með góða færni:

Hjá sjúklingum yngri en 70 ára með nýgreint mergæxli þar sem háskammtameðferð með stofnfrumuígræðslu er fyrirhuguð er VCD ráðlögð sem fyrsta meðferð.

VCD meðferð:

Bortezómíb (Velcade) 1.3 mg/m² gefið í æð á degi 1, 4, 8 og 11.

Cýclófosfamíð 500 mg/m² gefið í æð á degi 1 og 8.

Dexametasón 40 mg gefið um munn á degi 1,2,4,5,8,9,11 og 12.

Hver meðferðarhringur er 21 dagar og eru yfirleitt gefnar 3-5 meðferðarlotur fyrir stofnfrumnasöfnun og háskammtameðferð.

Sjúklingar > 70 ára með nýgreint mergæxli:

Í flestum tilfellum er MPT ráðlögð sem fyrsta meðferð.

Samsett lyfjameðferð t.d. VMP er ráðlögð sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með hratt versandi sjúkdóm og/eða t(4:14) litningabreytingu.

VelDex er ráðlögð sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með nýrnabilun.

VMP meðferð:

Bortezómíb (Velcade) 1.3 mg/m² gefið í æð á degi 1, 8, 15 og 22

Melphalan 9 mg/m² gefið um munn á degi 1-4

Prednisólón 60 mg/m² gefið um munn á degi 1-4

Hver meðferðarlota er 35 dagar.

VelDex:

Bortezómíb (Velcade) 1.3 mg/m² gefið í æð á degi 1, 4, 8 og 11

Dexametasón 40 mg (ráðlagt að minnka skammtinn hjá eldri einstaklingum) gefið um munn á degi 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Hver meðferðarlota er 21 dagar.

Meðferð sjúklinga við endurkomu sjúkdóms:

Eftirfarandi lyfjasamsetningar með bortezómíbi eru viðurkenndar: VCD, VMP, VTD, VelDex, VMTD.

Val á meðferð fer eftir ástandi sjúklings, fyrri meðferð, hversu lengi sjúklingur var í sjúkdómshléi og svörun við fyrri meðferð.

Frábendingar

Ofnæmi fyrir bortezómíbi, bóri og mannitóli og meðganga eru algjörar frábendingar fyrir gjöf lyfsins. Einnig skal gæta fyllstu varúðar við gjöf lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, Karnofsky færnisvarði <60 og gauklasiunarhraða <10 ml/mín.

Aukaverkanir

Varðandi tæmandi upplýsingar um aukaverkanir vísast í samantekt um eiginleika lyfsins (SPC) <http://vefpostur.lyfjastofnun.is/serlyfjaskra.htm>.

Helstu aukaverkanir eru þreyta, einkenni frá meltingarfærum (ógleði, uppköst, niðurgangur eða hægðatregða), bæling á blóðmyndandi vef (blóðflagnafæð, hvítkornafæð), útlægur taugakvilli (oftast húðskynsbreytingar), hiti og blóðþrýstingsfall. Borið hefur á aukinni tíðni herpes veirusýkinga og er ráðlagt að gefa fyrirbyggjandi valacýklóvír 500 mg x 2 samfara meðferð með bortezómíbi.

Ráðlagðar breytingar á skömmtun vegna aukaverkana:

1. Ef fram koma 3. gráðu aukaverkanir frá öðrum líffæraakerfum en blóðmyndandi vef eða 4. gráðu aukaverkun frá blóðmyndandi vef á að gera hlé á meðferðinni. Þegar einkenni vegna aukaverkana hafa gengið til baka má hefja meðferðina aftur með 25% lækkun á skammti.
2. Ef einkenni um útlægan taugakvilla koma fram á að bregðast við með eftirfarandi hætti:

1. gráðu (dofi eða minnkuð sinaviðbrögð en ekki verkir eða lamanir)	Halda áfram meðferð með sama skammti
1. gráðu með verkjum eða 2. gráðu	Minnka skammtinn í 1.0 mg/m ²
2. gráðu með verkjum eða 3. gráðu	Gera hlé á meðferð þar til einkenni ganga til baka. Hefja þá meðferð aftur með 0.7 mg/m ² og fækka gjöfum í einu sinni í viku ef sjúklingur hefur verið að fá bortezómíb x2 í viku
4. gráðu	Hætta meðferð

Varúðar skal gæta við gjöf bortezómíbs í eftirtöldum tilvikum:

1. Útlægur taugakvilli: Sjúklingar með útlægan taugakvilla fyrir meðferð geta fengið verri einkenni á meðferð.
2. Lágur blóðþrýstingur: Lyfið veldur stöðubundnu blóðþrýstingsfalli hjá 12% sjúklinga. Sérstakar varúðar ber að gæta hjá sjúklingum sem hafa sögu um yfirlíð eða eru á öðrum lyfjum sem hafa áhrif á blóðþrýsting.
3. Skert lifrarstarfsemi: Bortezómíb er umbrotið í lifur og skert lifrarstarfsemi getur því seinkað útskilnaði lyfsins.

Mat á árangri meðferðar

Meta ber árangur af meðferð eftir tvær meðferðarlotur.

Ef sjúkdómurinn er áfram framsækinn (progressive disease) ber að hætta meðferð.

Ef sjúkdómurinn er stöðugur skal meta með hliðsjón af aukaverkunum hvort gefa skuli áframhaldandi meðferð.

Ef svörun fæst af meðferðinni í formi hlutasvörunar (partial response) er mælt með áframhaldandi meðferð þar til besta svörun fæst.

Ef svörun fæst í formi fullrar svörunar (complete response) og þegar jafnvægi í svörun hefur verið náð (plateau phase) er mælt með tveimur meðferðarlotum til viðbótar en síðan verði gert meðferðarhlé.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til deildar lyfjamála. Í umsókninni á að koma fram aldur sjúklings, sjúkdómur, færnismat og sjúkdómsstaða ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Eftir hverja tvo meðferðarhringi á að gera skriflega grein fyrir sjúkdómsgangi auk upplýsinga um aukaverkanir.

Kostnaðarmat

Um 18 sjúklingar greinast með mergæxli á ári hverju og af þeim koma 8-10 sjúklingar til álita fyrir háskammta krabbameinslyfjameðferð með eigin stofnfrumuígræðslu. Þessir sjúklingar munu að öllum líkindum fá innleiðslumeðferð með VCD nema frábending fyrir slíkri meðferð sé til staðar. Gert er ráð fyrir 4 meðferðarlotum fyrir hvern sjúkling, samtals 40 meðferðarhringir með VCD sem fyrsta meðferð.

Af þeim sem ekki koma til álita fyrir háskammtameðferð u.þ.b. 8-10 sjúklingar á ári munu sennilega 4 fá fyrstu meðferð með samsettri lyfjameðferð sem inniheldur bortezómíb (VMP eða VelDex). Ef gert er ráð fyrir að meðaltali 8 meðferðarlotum eru þetta 32 meðferðarlotur með bortezómíbi á ári.

Þegar um endurkomu sjúkdóms er að ræða er tekið tillit til fyrri meðferðar þegar ný meðferð er valin. Ef sjúklingur hefur svarað vel fyrri meðferð með bortezómíb og fengið langt sjúkdómshlé þá er mælt með endurmeðferð með bortezómíbi og einnig ef sjúklingur hefur ekki fengið bortezómíb áður. Gera má ráð fyrir að um 10 sjúklingar á ári komi til meðferðar vegna endurkomu sjúkdóms og 6 þeirra fái meðferð sem inniheldur bortezómíb og fái að meðaltali 8 meðferðarlotur samtals um 48 meðferðarlotur.

Heildarkostnaður vegna bortezómíbs í ofangreindum meðferðum reiknað á verðlagi í maí 2011 með vsk er 108 milljónir kr.

Maí 2011

Höfundur og ábyrgðarmaður: Hlíf Steingrímsdóttir, yfirlæknir blóðlækninga

Heimildir

1. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2259-2266.
2. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127(2):165-172.
3. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91(11):1498-1505.
4. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376(9758):2075-2085.
5. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Comenzo RL et al. Multiple myeloma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(2):118-147.
6. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23(7):1337-1341.
7. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, Trudel S, Kukreti V, Mikhael J et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4777-4783.
8. Cavo M, Benni M, Ronconi S, Fiacchini M, Gozzetti A, Zamagni E et al. Melphalan-prednisone versus alternating combination VAD/MP or VND/MP as primary therapy for multiple myeloma: final analysis of a randomized clinical study. *Haematologica* 2002;87(9):934-942.
9. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108(7):2165-2172.
10. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9594):1209-1218.
11. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825-831.
12. Facon T, Darre S. Frontline treatment in multiple myeloma patients not eligible for stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(4):737-746.
13. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93(4):560-565.
14. Morabito F, Gentile M, Ciulli S, Petrucci MT, Galimberti S, Mele G et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol* 2010;84(3):223-228.